

Redaktion

M. Gosch, Nürnberg
W. Hofmann, Neumünster



3 Punkte sammeln auf...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen
als e.CME und e.Tutorial in der Springer
Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im
Rahmen des jeweiligen Zeitschriften-
abonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des
e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-
Punkten zertifiziert von der Landesärzte-
kammer Hessen und der Nordrheinischen
Akademie für Ärztliche Fort- und Weiter-
bildung und damit auch für andere Ärzte-
kammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Pro-
gramm (DFP) der Österreichischen Ärzte-
kammer werden die auf CME.springer.de
erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als
fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

M. Schosserer¹ · B. Grubeck-Loebenstein² · J. Grillari^{1,3}

¹ Department für Biotechnologie, BOKU – Universität für Bodenkultur Wien, Wien, Österreich

² Forschungsinstitut für Biomedizinische Altersforschung, Universität Innsbruck,
Innsbruck, Österreich

³ Christian Doppler Labor für Biotechnologie der Hautalterung, ÖGGG Sektion Biogerontologie,
Department für Biotechnologie, BOKU – Universität für Bodenkultur Wien, Wien, Österreich

Grundlagen der biologischen Alterung

Zusammenfassung

Der Alterungsprozess ist der Nährboden, auf dem altersassoziierte Erkrankungen wachsen. Die Wissenschaftsdisziplin Gerontologie beschäftigt sich mit der Erforschung dieses normalen Prozesses der „biologischen Alterung“. Dieser Begriff bezeichnet den Verlust von Körperfunktionen, der zu einer progressiven Erhöhung des Sterberisikos führt. Studien in Modellorganismen zeigen, dass verschiedene pharmakologische Substanzen, genetische Interventionen sowie die Verminderung der Nahrungsaufnahme den Alterungsprozess verlangsamen können. Das Zellkulturmodell der zellulären Seneszenz ermöglicht es, diese Vorgänge nah am menschlichen Organismus zu erforschen. Dazu werden isolierte Zellen aus verschiedenen Körpergeweben in vitro kultiviert, bis sie sich nicht mehr teilen können. Dieser Zustand wird „zelluläre Seneszenz“ genannt. Mittlerweile konnte nachgewiesen werden, dass senescente Zellen in vivo in zahlreichen Geweben akkumulieren und zur Pathogenese von altersassoziierten Erkrankungen beitragen.

Schlüsselwörter

Modelle, biologische · Alterung · Zelluläre Seneszenz · Diät · Energieeinnahme

Die Zunahme der mittleren Lebenserwartung der gesamten Population steht im Gegensatz zur maximalen Lebensspanne

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- haben Sie das nötige Wissen, um das biologische vom chronologischen Altern abzugrenzen.
- kennen Sie das Konzept der Nahrungsrestriktion sowie dessen Chancen und Risiken.
- können Sie pharmakologische Substanzen und genetische Interventionen, die im Tierversuch den Alterungsprozess verlangsamen können, benennen.
- sind Sie in der Lage, den Begriff „zelluläre Seneszenz“ zu definieren.
- wissen Sie um die Bedeutung der Seneszenz für die biologische Alterung.

Hintergrund

Einer der ältesten Menschheitsträume ist jener des ewigen Lebens. Unsterbliche Wesen durchwandern Bücher und Filme. Legenden von Jungbrunnen durchziehen die Malerei, und selbst die griechischen Götter verzichteten nicht auf Nektar und Ambrosia, die ihnen ewiges Leben und Jugend schenkten.

Einer der wohl größten Erfolge in den letzten rund 100 Jahren ist zweifellos der kontinuierliche Anstieg der mittleren Lebenserwartung in Industriestaaten, bedingt durch die steigende Qualität des Gesundheitswesens, ausreichende Ernährung und verbesserte Hygiene. Diese Zunahme der mittleren Lebenserwartung der gesamten Population steht im Gegensatz zur maximalen Lebensspanne, die für einzelne Individuen beobachtet wurde. So beträgt diese für die Spezies Mensch momentan 123 Jahre. Hier ist Jeanne Calment Rekordhalterin, dicht gefolgt von weltweit etwa 76 registrierten derzeit noch lebenden Über-110-Jährigen, den „**supercentenarians**“ [1]. Darunter sind 74 Frauen und 2 Männer. Von den insgesamt 19 Europäern auf dieser Liste leben etwa 6 in Italien, 4 in Frankreich, jeweils 3 im Vereinigten Königreich und in Spanien sowie 2 in Deutschland (<http://www.grg.org/Adams/E.HTM>, zugegriffen: 24.11.2014). Menschen von hohem Lebensalter und großer Vitalität gab es allerdings auch schon im Mittelalter, ein Beispiel dafür ist Enrico Dandolo, jener blinde Doge von Venedig, der mit 80 Jahren noch den 4. Kreuzzug gegen Byzanz an der Spitze seiner Flotte angeführt hatte.

Mit dem Gewinn an Lebensjahren geht aber auch eine neue Herausforderung einher: Altersassoziierte Erkrankungen wie beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall, Alzheimer-, Parkinson-Krankheit oder auch die Mehrzahl an Krebserkrankungen, werden häufiger und schränken die Lebensqualität in den gewonnen Jahren im Alter wiederum stark ein.

Biologische Alterung von Organismen sowie die zugrunde liegenden molekularen und zellulären Prozesse sind bestens bekannte, wissenschaftlich jedoch noch immer wenig verstandene Phä-

Principles of biological aging

Abstract

The aging process is the substrate on which aging-associated diseases develop; therefore, the scientific discipline of gerontology aims at understanding this biological aging process, which refers to the progressive increase in the risk of death caused by a loss of body functions. Studies in simple model organisms demonstrate that pharmacological substances, genetic interventions and dietary restriction can slow down the process of aging. The cell culture model of cellular senescence gives researchers the opportunity to conduct studies in a system more closely related to the human organism; therefore, cells from different human tissues are cultured in vitro until they stop proliferating. This permanent growth arrest is called cellular senescence. Recent studies have demonstrated that senescent cells also accumulate in many tissues in vivo and contribute to age-related pathologies.

Keywords

Models, biological · Aging · Cellular senescence · Diet · Energy intake

nomene. Dennoch ist klar, dass biologische Alternsprozesse der Nährboden sind, auf dem alters-assoziierte Erkrankungen gedeihen, und demnach wichtige Anhaltspunkte für Therapieansätze sind.

Definition

„Wie alt sind Sie?“ Wenn sich diese Frage ausschließlich auf das **chronologische Alter** eines Organismus bezieht, ist sie einfach zu beantworten, vorausgesetzt, das Geburtsdatum ist bekannt. Allerdings sagt das chronologische Alter nichts über den biologischen oder medizinischen Zustand eines Menschen aus. Es ist ein bekanntes Phänomen, dass manche Menschen deutlich jünger oder älter aussehen und sich möglicherweise auch selbst so fühlen, als ihr chronologisches Alter vermuten lassen würde. Diese Heterogenität des Alterungsprozesses lässt sich nicht nur am äußeren Erscheinungsbild beobachten, sondern auch an den Körperfunktionen. Die biologische Alterung ist demnach ein Maß für die körperliche Funktion und Fitness zu einem gegebenen Zeitpunkt zwischen Geburt und Tod. Warum sollte dieses aber interessieren, insbesondere auch schon dann, wenn sich noch keine klinischen Auffälligkeiten zeigen? Die Messung biologischer Alterungsprozesse könnte es erlauben, **präventive Maßnahmen** rechtzeitig einzuleiten, seien dies Veränderungen von Lebensgewohnheiten wie Ernährung und Bewegung, seien es andere denkbare Interventionen. Mithilfe derartiger Marker könnten auch Erfolg oder Misserfolg von präventiven Maßnahmen evaluiert und diese in weiterer Folge verbessert werden. Des Weiteren ließen sich mit deren Hilfe 2 Sonderformen des Alterns, die durch genetische Faktoren hervorgerufen werden, klarer abgrenzen:

- Progerie: beschleunigtes biologisches Altern vor dem 20. Lebensjahr und
- Diatrigerie: verlangsames biologisches Altern nach dem 65. Lebensjahr.

Derzeit gibt es noch keinen einzigen spezifischen Marker, der eine Aussage zum biologischen Alter eines Individuums erlaubt. Dazu sind individuelle Alterungsprozesse viel zu heterogen. Weder Lungen- oder Herzfunktion oder die Zahl der grauen Haare noch verschiedene Parameter aus der Serumdiagnostik wie beispielsweise Kreatininwerte konnten in der Vergangenheit in groß angelegten longitudinalen Studien als **Biomarker** der biologischen Alterung bestätigt werden. Eine Mischung aus bekannten und neu entdeckten Molekülen, deren Konzentrationen im Blut gemessen werden können, wurde vor Kurzem im Zuge einer EU-weiten Studie zur Identifikation von Markern der biologischen Alterung entdeckt (Mark-Age, <http://www.mark-age.eu/>). Obwohl die Auswertung und Publikation aller Daten noch nicht abgeschlossen ist, darf man die Ergebnisse gespannt erwarten. Folglich ergibt sich daraus aber auch, dass bisher weder Maßnahmen bekannt sind noch Substanzen identifiziert wurden, die das biologische Alter des Menschen positiv beeinflussen könnten.

Wenn man aber bislang keine Marker kennt, wie ist denn dann überhaupt Alterung definiert bzw. wie lässt sich diese in wissenschaftlichen Studien messen?

Die gängigste Definition der biologischen Alterung geht auf John Maynard Smith in den 1950er Jahren zurück [2]:

Die Alterung ist der allgemeine Verlust von Funktionen des Organismus, was zu einem sich progressiv erhöhenden Sterberisiko führt.

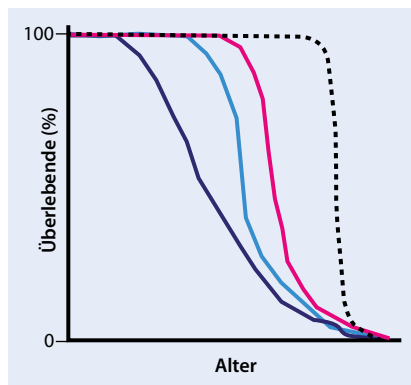


Abb. 1 ▲ Typische Überlebenskurven

Der erste Teil dieser Definition ist sehr klar gehalten, und ein „allgemeiner Verlust der Funktionen“ kann jedes einzelne Organ oder Gewebe betreffen. Der zweite Teil ist komplizierter und schwerer verständlich, da die etwas sperrigen Begriffe „Risiko“ und „progressiv“ darin enthalten sind. „Risiko“ ist ein statistischer Terminus, der verdeutlicht, dass bei Studien zur Alterung immer Populationen einer ausreichenden Größe untersucht werden, über einzelne Individuen aber keine genauen Aussagen gemacht werden können. Es ergeben sich daraus die wohlbekannten Überlebenskurven (■ Abb. 1). „Progressiv“ bedeutet, dass das Sterberisiko eines Individuums sich mit fortschreitender Zeit überproportional erhöht. Beispielsweise verdoppelt es sich beim Men-

Biologische Alternsprozesse bilden den Nährboden für altersassoziierte Erkrankungen

Die biologische Alterung ist ein Maß für die körperlichen Funktionen zu einem gegebenen Zeitpunkt zwischen Geburt und Tod

Individuelle Alterungsprozesse verlaufen sehr heterogen

Das Sterberisiko unter Berücksichtigung des biologischen Alters verdoppelt sich beim Menschen alle 8 Jahre

„Nichtalternde“ Organismen zeigen keine Einbußen der Körperfunktionen

Zur Verfügung stehende limitierte Energie muss rational verteilt werden

Erklärtes Ziel der Biogerontologie ist die Verlängerung der Gesundheitsspanne

schen alle 8 Jahre, sofern man nur die biologische Alterung beobachtet. Unberücksichtigt bleiben Faktoren, die zwar vom Alter, aber nicht von der biologischen Alterung abhängen; diese inkludieren beispielsweise Kindersterblichkeit oder erhöhtes Risikoverhalten in der Adoleszenz. Diese Eigenschaft einer biologisch alternden Population wird auch **Gompertz-Eigenschaft** genannt, benannt nach Benjamin Gompertz, dem Entdecker dieses Phänomens. Andererseits scheint bei einzelnen Menschen das Sterberisiko im sehr hohen Alter wiederum abzuflachen. Dies wird derzeit als eine Subpopulation von Individuen mit besonders guter Regenerations- und **Reparaturkapazität** interpretiert; die zugrunde liegenden Ursachen sind noch unbekannt.

Wenn also progressiver Funktionsverlust das biologische Altern definiert, gibt es dann auch Organismen, die ein konstantes Sterberisiko haben und daher definitionsgemäß nicht altern? Diese gibt es tatsächlich im Tierreich, allerdings nicht unter den Säugertieren oder Vögeln, sondern u. a. bei Reptilien und Fischen [3]. Als Beispiele sollten die Weibchen von Schollen, Hummer oder Riesenschildkröten genannt sein. Diesen „nichtalternden“ Organismen ist gemeinsam, dass sie nicht aufhören zu wachsen und dass keine Untersuchungen bislang Einbußen der Körperfunktionen, einschließlich der Fortpflanzung, mit Fortschreiten des Lebens gezeigt hätten. Mit anderen Worten: Der Hummer lässt seine Scheren unabhängig vom Alter immer gleich stark zuschnappen. Das heißt aber nicht, dass diese Organismen unsterblich wären, denn natürliche Feinde, Krankheiten und Unfälle sorgen dafür, dass keines dieser Tiere unendlich leben kann – ähnlich den Kaffeetassen in einer Bar, die ein konstantes Risiko aufweisen zu zerbrechen.

Theorie vom „Einwegkörper“

Die Theorie, die wohl am umfassendsten verschiedenste experimentelle Daten zu erklären versteht, geht auf Arbeiten von Kirkwood u. Holliday [4] zurück. Die Autoren betrachteten die Alterung aus der Sicht der **Evolution**, denn „Nichts in der Biologie macht Sinn, außer im Lichte der Evolution“ (Theodosius Dobzhansky, Evolutionsbiologe, [5]).

Dabei gehen Kirkwood u. Holliday davon aus, dass Energie eine seltene Ressource und ein kostbares Gut ist. Man muss dafür natürlich den gesamten Zeitraum der Evolution betrachten und nicht nur die letzten wenigen Jahre, in denen sich manche Gesellschaften eine Art Zoo, also einen Zustand bester Versorgung mit Nahrung, Hygiene und medizinischer Betreuung geschaffen haben. Im Gegensatz dazu ist in der „Wildnis“ Nahrung tatsächlich beschränkt, und demnach muss die zur Verfügung stehende limitierte Energie rational verteilt werden. Dabei macht es offensichtlich mehr Sinn, nur so lange Energie für die Reparatur eines Körpers aufzuwenden, bis sichergestellt ist, dass das Genmaterial im Zuge der Fortpflanzung weitergegeben wurde, anstatt den Körper mit unendlicher Menge regenerativer Energie auszustatten. Nur durch diese Strategie wird gewährleistet, dass sich das Erbmaterial an die sich verändernde Umweltbedingungen anpassen kann und zum „survival of the fittest“ beiträgt. Dieses Modell wird daher die Theorie des **„disposable soma“** („wegwerfbarer Körper“) genannt. Die Heterogenität der Alterungsprozesse verschiedener Individuen ist demnach in der genetisch programmierten Reparaturkapazität begründet, die der Akkumulation von Schäden durch die Umwelt entgegengesetzt ist. Insbesondere die in der **Erbinformation** codierte Reparaturkapazität solcher Schäden spielt eine entscheidende Rolle. Ein Beispiel dazu: Freie Sauerstoffradikale schädigen auf allen Ebenen die Biomoleküle von Organismen, wie beispielsweise Desoxyribonukleinsäure („deoxyribonucleic acid“, DNA), Proteine oder Lipide. Werden verschiedene Modellorganismen, von Hefe über Wurm, Fliege bis hin zu Maus und menschlichen Zellen, solchen freien Radikalen exponiert, zeigen sich Zeichen von beschleunigter Alterung. Kann man aber durch genetische Manipulationen die Reparatursysteme in diesen Modellorganismen verbessern, wird den durch freie Radikale verursachten Schäden entgegenwirkt und die Lebensspanne der Organismen verlängert [6, 7].

Verzögerung der biologischen Alterung

Ein erklärtes Ziel der Biogerontologie ist es, mehr Leben in die Jahre zu bringen und nicht unbedingt die Lebens-, sondern stattdessen die Gesundheitsspanne zu verlängern. Um dies zu erreichen, gibt es bisher kein Mittel, das erfolgreich für Menschen erprobt wurde. Allerdings wurden in verschiedenen Modellorganismen wirksame Strategien entdeckt. Ob sich diese Beobachtungen auf den Menschen übertragen lassen, ist derzeit noch völlig unklar.

Nahrungsrestriktion

Eine Reduktion der Nahrungsaufnahme („dietary restriction“), die zwar Unterernährung, aber keine Mangelernährung hervorruft, verlängert die Lebens- und Gesundheitsspanne einer Reihe von verschiedenen Organismen, einschließlich einfacher Hefezellen, Fadenwürmern, Fruchtfliegen, Mäusen und Ratten, bis hin zu Rhesus-Affen [8, 9, 10]. Früher wurden diese positiven Effekte primär einer Reduktion der aufgenommenen Kalorien zugeschrieben (Kalorienrestriktion, [11]). Neuere Studien weisen aber eher in die Richtung, dass eine Reduktion der Proteinaufnahme und speziell der Aminosäure **Methionin** für die beobachtete Verlängerung der Lebens- und Gesundheitsspanne verantwortlich ist [12, 13, 14]. Welche Stoffwechselwege genau beteiligt sind, wird zwar intensiv erforscht, ist aber bisher kaum verstanden, da Komplexität und Heterogenität selbst innerhalb eines einfachen Organismus wie dem Fadenwurm extrem groß zu sein scheinen [15].

Bei Menschen, die sich einer freiwilligen und langfristigen Kalorienrestriktion unterworfen haben, konnten positive Effekte bezüglich Körpergewicht, Insulinresistenz, Entzündungen, **oxidativem Stress** und Herzfunktion nachgewiesen werden. Veränderungen im Hormonhaushalt (beispielsweise reduzierte Testosteron- und Insulinspiegel) ähnelten jenen, die auch bei Nagetieren nach Kalorienrestriktion auftreten [16]. Allerdings muss unbedingt beachtet werden, dass eine extreme Nahrungsrestriktion schwerwiegende Nebenwirkungen, wie beispielsweise Unfruchtbarkeit, Verlust an Muskelmasse, Osteoporose und Immunschwäche, nach sich ziehen kann [10].

Im Gegensatz dazu ist klar, dass Übergewicht ein hohes Risiko für eine niedrigere Lebenserwartung darstellt. Allerdings scheint z. B. bei Herzkranken ein erhöhter Body-Mass-Index einen protektiven Effekt zu haben; dies wird als Adipositas-Paradoxon bezeichnet.

Aufgrund dieser Risiken und des Umstands, dass eine auch tatsächlich therapeutisch wirksame Reduktion der Nahrungsaufnahme für die meisten Menschen einen drastischen Verlust an **Lebensqualität** bedeuten würde, wird intensiv an Substanzen geforscht, die die Nahrungsrestriktion imitieren können. Allerdings auch hier ein „caveat“: Große Schwankungen im Gewicht über die Lebenszeit sind auch mit einer erhöhten Mortalität korreliert [17].

Pharmakologische Substanzen

Vor allem mithilfe systematischer Screens in Hefen und Fadenwürmern wurde mittlerweile eine Reihe von Substanzen entdeckt, deren Einnahme die Lebensspanne von Organismen verlängern können. Folgende Substanzen wurden bereits in Säugetieren erfolgreich getestet, es bleibt jedoch unklar, ob diese für den Menschen tatsächlich positive Auswirkungen haben könnten, und ob Versuche zu einer Verlängerung der Lebensspanne überhaupt behördlich genehmigt würden:

- Rapamycin [18],
- Resveratrol [19],
- Spermidin [20],
- Metformin [21].

Die Anwendung von Rapamycin am Menschen scheitert vermutlich daran, dass diese Substanz immunsuppressiv wirkt und daher die negativen Effekte überwiegen würden. Beim **Resveratrol** sind Bioverfügbarkeit und Löslichkeit zu gering. Allein Spermidin dürfte im Menschen gut testbar sein. Spermidin ist ein Polyamin, das bei jenen Konzentrationen zu wirken scheint, die auch durch die natürliche Nahrungsaufnahme, beispielsweise von Nattō oder Grapefruits, erreicht werden können. Daher sind keine toxischen Effekte zu erwarten. Ein anderer vielversprechender Kandidat für die Anwendung am Menschen ist oben genannte Metformin, das zur Diabetesbehandlung eingesetzt wird und nebenbei das Krebsrisiko zu reduzieren scheint. In der Wirkungsweise dieser 4 Substanzen gibt es deutliche Überlappungen (Abb. 2): Metformin und Resveratrol aktivieren über unterschiedliche Mechanismen die adenosinmonophosphataktivierte Proteinki-

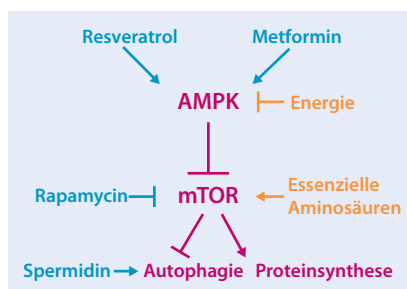


Abb. 2 ▲ Wirkungsweise verschiedener pharmakologischer Substanzen. AMPK adenosinmonophosphataktivierte Proteinkinase, mTOR „mechanistic target of rapamycin“

Eine reduzierte Nahrungsaufnahme verlängert die Gesundheitsspanne von verschiedenen Organismen

Extreme Nahrungsrestriktion kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben

Große Schwankungen im Körpergewicht korrelieren mit erhöhter Mortalität

Beim Rapamcin überwiegen aufgrund der immunsuppressiven Wirkung die negativen Effekte

Spermidin entfaltet seine Wirkung in durch natürliche Nahrungsaufnahme erreichbaren Konzentrationen

Einige Stoffwechselwege sind an der Regulation der Lebensspanne beteiligt

Unter verringerter Proteinsynthese sind verschiedene Modellorganismen langlebig

nase (AMPK), einen zentralen Knotenpunkt mehrerer Signaltransduktionswege, der den verfügbaren Energiestatus der Zelle erkennt. Sowohl AMPK als auch Rapamycin hemmen die Aktivität von „mechanistic target of rapamycin“ (mTOR) und damit die **Proteinsynthese**, einen der energieintensivsten Prozesse im Körper. Andererseits führen eine reduzierte mTOR-Aktivität und auch die Gabe von Spermidin zum beschleunigten Abbau beschädigter Makromoleküle durch **Autophagie**. Es ist jedoch zu beachten, dass die Gabe von essenziellen Aminosäuren bei altersbedingter Sarkopenie eine empfohlene diätische Maßnahme darstellt, ihrerseits aber in einer Aktivierung von mTOR resultiert.

Genetische Interventionen an Modellorganismen

Des Weiteren ist von einigen Stoffwechselwegen bekannt, dass diese an der Regulation der Lebensspanne beteiligt sind [22]. Diese Erkenntnisse stammen aus Tieren, bei denen durch genetische Manipulationen Gene entweder ausgeschaltet („knock-out“) oder überexprimiert wurden. Diese genetischen Veränderungen verlängern entweder die Lebensspanne oder rufen frühzeitig altersähnliche Veränderungen hervor, sog. **progeroide Syndrome** [23].

Segmentelle progeroide Syndrome treten auch beim Menschen auf und beruhen auf Mutationen in Genen, die die Information für die Reparatur des Erbmaterials und Gesamtbauplans des Körpers, der DNA, enthalten (■ Tab. 1). Ebenso haben Veränderungen von Reparatursystemen, die oxidativen Stress abfangen oder dessen Schäden reparieren, sowie Stoffwechselwege, die die Proteinsynthese regulieren, Einfluss auf den natürlichen Alterungsprozess.

Unter verringerter Proteinsynthese sind verschiedene Modellorganismen langlebig. Man vermutet, dass sich hier der Kreis zur Nahrungsrestriktion schließt, weil für gewöhnlich bei einer limitierten Aufnahme von Kalorien auch eine geringere Proteinsynthese die Folge ist, da diese einen der energieintensivsten zellulären Prozesse darstellt [24].

Zelluläre Seneszenz und Verlust des regenerativen Potenzials von Zellen

In-vitro-Zellalterung

Wie bereits erwähnt, wird ein beträchtlicher Anteil biogerontologischer Studien aufgrund einfacher Handhabung, etablierter genetischer Methoden und kurzer Lebensspanne in

Tab. 1 Wichtigste segmentelle progeroide Syndrome. (Nach [23])

Erkrankung	OMIM	Betroffenes Gen	Funktion	Symptome
Werner-Syndrom	277700	<i>WRN</i>	Helikase/Exonuklease	Hautatrophie, Katarakt, Diabetes mellitus, Osteoporose, Hypogonadismus, Atherosklerose, Krebserkrankungen
Rothmund-Thomson-Syndrom	268400	<i>RecQ4</i>	Helikase	Poikilodermie, Lichtsensitivität, Abnormalitäten des Skeletts, Atherosklerose, Osteosarkome
Cockayne-Syndrom Typ A	216400	<i>CKN1</i>	„WD repeat protein“	Neurodegeneration, Abnormalitäten des Skeletts, beeinträchtigte sexuelle Entwicklung, Lichtsensitivität
Cockayne-Syndrom Typ B	133540	<i>ERCC6</i>	Helikase	Neurodegeneration, Abnormalitäten des Skeletts, beeinträchtigte sexuelle Entwicklung, Lichtsensitivität
Ataxia telangiectasia	208900	<i>ATM</i>	Kinase	Dysfunktion des Kleinhirns, Sensitivität auf ionisierende Strahlung, Krebserkrankungen
Nijmegen breakage syndrome	251260	<i>NSB1</i>	Unbekannt	Mikrozephalie, Wachstumseinschränkungen, Immundefizienz, Krebserkrankungen, Sensitivität auf ionisierende Strahlung
Trisomie 21/Down-Syndrom	19,685	Mehrere	Unbekannt	Unter anderem verschiedene Symptome der Progerie, vorzeitiger Eintritt der Alzheimer-Krankheit

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man.

einfachen Modellorganismen wie Fadenwürmern oder Fruchtfliegen durchgeführt. Komplexere Modelle, wie beispielsweise Mäuse, stellen einen beträchtlichen Zeit- und Kostenfaktor da und werden daher meist nur in Experimenten verwendet, für die bereits vielversprechende Vordaten aus einfacheren Organismen oder Beobachtungen des natürlichen humanen Alterungsprozesses vorliegen. Dadurch ergibt sich der Bedarf, biologische Alternsstudien näher am Menschen, ggf. unter Zuhilfenahme genetischer Methoden, durchzuführen.

Zu diesem Zweck verwendet man isolierte menschliche Zellen, die man *in vitro* altern lässt. Dieses Modellsystem wurde in den 1960er Jahren entwickelt und mutet sehr künstlich an: Normale, differenzierte Körperzellen, wie beispielsweise verschiedene Hautzelltypen oder Endothelzellen aus Nabelschnüren, werden in Kultur genommen und vermehren sich *in vitro* durch Zellteilung. Allerdings erlischt nach einer bestimmten Zahl an Zellteilungen die Fähigkeit zur Vermehrung – die Zellen leben zwar noch und zeigen Stoffwechselaktivität, haben allerdings ihre Teilungsfähigkeit irreversibel verloren [25]. Die maximale Zahl an Teilungen ist von Zelltyp zu Zelltyp unterschiedlich und wird durch die Länge der Telomere bestimmt. Telomere sind die Enden von Chromosomen, die bei jeder Zellteilung im Zuge der erforderlichen DNA-Replikation verkürzt werden, was als Zählmechanismus funktioniert. Diesen Zustand des **irreversiblen Zellteilungstopps** nennt man Seneszenz.

Dieses Phänomen wurde als Modell für den biologischen Alternsprozess vorgeschlagen, weil die Zahl an Zellteilungen bis zur Seneszenz gut mit dem Alter des Donors korreliert [26]. Ebenso konnte ein klarer Zusammenhang zwischen der normalen Lebensspanne einer Spezies mit der maximalen Zahl an Zellteilungen gezeigt werden [27], und Zellen von Patienten mit vorzeitigen Alterserkrankungen wie Progeria (Hutchinson-Gilford-Syndrom) oder Werner-Syndrom weisen *in vitro* ein vermindertes Teilungsvermögen auf [28]. Allerdings wurde das Modell auch heftig als zu artifiziell kritisiert, da sich viele Zelltypen im Körper sehr selten oder nie teilen.

Beitrag zum Funktionsverlust

Seit Kurzem besteht eine weitest gehende Akzeptanz des oben beschriebenen humanen Zellkulturmodells. Diese beruht auf den Erkenntnissen, dass Seneszenz nicht nur durch Verkürzung der Telomere ausgelöst wird, sondern auch durch **Umweltfaktoren**, wie beispielsweise freie Radikale [29]. Ebenso konnte man seneszente Zellen *in vivo* nachweisen, mittlerweile in verschiedensten Organen wie Niere, Leber, Gehirn, Lunge, Gefäßsystem oder Haut. In der Haut sind bis zu 25 % der Zellen in älteren Individuen seneszent [30, 31]. Schließlich konnte kürzlich gezeigt werden, dass die kontinuierliche Entfernung von seneszenten Zellen mithilfe einer genetischen Manipulation die Gesundheitsspanne von Mäusen verlängert und das Auftreten von altersassozierten Erkrankungen vermindert [32].

Unklar ist allerdings, warum seneszente Zellen für den Körper schädlich sind. Es wird vermutet, dass seneszente Zellen einerseits ihre korrekten zelltypspezifischen Aufgaben nicht mehr erfüllen können und andererseits zu einem Verlust der regenerativen Kapazität führen, weil sie sich bei Verwundung nicht mehr teilen können. Außerdem wurde beobachtet, dass seneszente Zellen **pro-inflammatorische Faktoren** ausschütten, die die Gewebeumgebung negativ beeinflussen [31]. Besonders auffällig ist dies bei Zellen des Immunsystems, beispielsweise den T-Lymphozyten, die als seneszente Zellen einen hoch differenzierten Effektorphänotyp zeigen und große Mengen der Entzündungsmediatoren γ -Interferon (IFN- γ) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), nicht aber andere Zytokine produzieren [33].

Diese Ergebnisse werden unter dem Schlagwort „**inflammaging**“ zusammengefasst. Die Entzündungsfaktoren können ins Blut gelangen und andere weiter entfernte Gewebe erreichen, wenn seneszente Zellen im Endothel akkumulieren.

Fazit

- Die Seneszenz von Zellen verschiedener Gewebetypen hat großen Einfluss auf die Körperfunktion.
- Obwohl mittlerweile seneszente Zellen *in vivo* nachgewiesen können und erste Tierstudien zeigen, dass deren Entfernung positive Effekte haben könnte, liegt die Anwendung dieser Erkenntnisse am Menschen noch in weiter Ferne.

Die maximale Zahl an Zellteilungen wird durch die Länge der Telomere bestimmt

Zellen von Patienten mit vorzeitigen Alterserkrankungen weisen *in vitro* ein vermindertes Teilungsvermögen auf

Die kontinuierliche Entfernung von seneszenten Zellen verlängerte die Gesundheitsspanne von Mäusen

T-Lymphozyten zeigen einen hoch differenzierten Effektorphänotyp

- Einige vielversprechende pharmakologische Substanzen, die das Potenzial haben, den natürlichen Alterungsprozess und das Auftreten von altersassoziierten Krankheiten zu vermindern, sind bereits bekannt. Studien am Menschen sind allerdings bestenfalls erst in Planung.
- Was bleibt als Ratschlag für das jetzt und heute? Wohl etwas, das Hippocrates schon ca. 400 v. Chr. geraten hat: „Wer stark, gesund und jung bleiben will, sei mäßig, übe den Körper, und atme reine Luft.“

Korrespondenzadresse



Assoc. Prof. Dr. J. Grillari PhD

Christian Doppler Labor für Biotechnologie der Hautalterung,
ÖGGG Sektion Biogerontologie, Department für Biotechnologie
BOKU – Universität für Bodenkultur Wien
Muthgasse 18, 1190 Wien
johannes.grillari@boku.ac.at

Danksagung. Die Autoren danken dem Austrian Science Fund (FWF): P 24498 sowie der Christian Doppler Forschungsgesellschaft für die Unterstützung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Schosserer und B. Grubeck-Loebenstein geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht. J. Grillari ist Mitgründer und CSO von Evercyte GmbH sowie Mitgründer und wissenschaftlicher Berater von TAmiRNA GmbH. Beide Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Beitrags.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

- Young RD, Muir ME, Adams JM (2015) Validated worldwide supercentenarians, living and recently deceased: january 2015. *Rejuvenation Res.* doi:10.1089/rej.2015.1678
- Kirkwood T (2001) Time of our lives: the science of human aging. Oxford University Press, Oxford, ISBN: 0195139267, S 34
- Bodnar AG (2009) Marine invertebrates as models for aging research. *Exp Gerontol* 44:477–484. doi:10.1016/j.exger.2009.05.001
- Kirkwood TB, Holliday R (1979) The evolution of ageing and longevity. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 205:531–546
- Dobzhansky T (1964) Biology, molecular and organismic. *Integr Comp Biol.* 4:443–452. doi:10.1093/icb/4.4.443
- Kirkwood TB (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell* 120:437–447. doi:10.1016/j.cell.2005.01.027
- Voglauer R, Chang MW, Dampier B et al (2006) SNEV overexpression extends the life span of human endothelial cells. *Exp Cell Res* 312:746–759. doi:10.1016/j.yexcr.2005.11.025
- Mair W, Dillin A (2008) Aging and survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. *Annu Rev Biochem* 77:727–754. doi:10.1146/annurev-biochem.77.061206.171059
- Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindruch R (2009) Caloric restriction and aging: studies in mice and monkeys. *Toxicol Pathol* 37:47–51. doi:10.1177/0192623308329476
- Fontana L, Partridge L, Longo VD (2010) Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science* 328:321–326. doi:10.1126/science.1172539
- Mair W, Piper MD, Partridge L (2005) Calories do not explain extension of life span by dietary restriction in *Drosophila*. *PLoS Biol* 3:e223. doi:10.1371/journal.pbio.0030223
- Miller RA, Buehner G, Chang Y et al (2005) Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell* 4:119–125. doi:10.1111/j.1474-9726.2005.00152.x
- Orentreich N, Matias JR, DeFelice A, Zimmerman JA (1993) Low methionine ingestion by rats extends life span. *J Nutr* 123:269–274
- Grandison RC, Piper MD, Partridge L (2009) Amino-acid imbalance explains extension of lifespan by dietary restriction in *Drosophila*. *Nature* 462:1061–1064. doi:10.1038/nature08619
- Greer EL, Brunet A (2009) Different dietary restriction regimens extend lifespan by both independent and overlapping genetic pathways in *C. elegans*. *Aging Cell* 8:113–127. doi:10.1111/j.1474-9726.2009.00459.x
- Fontana L, Klein S (2007) Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA* 297:986–994. doi:10.1001/jama.297.9.986
- Klenk J, Rapp K, Ulmer H, Concin H, Nagel G (2014) Changes of body mass index in relation to mortality: results of a cohort of 42,099 adults. *PLoS One* 9(1):e84817. doi:10.1371/journal.pone.0084817
- Harrison DE, Strong R, Sharp ZD et al (2009) Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460:392–395. doi:10.1038/nature08221
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444:337–342. doi:10.1038/nature05354
- Eisenberg T, Knauer H, Schauer A et al (2009) Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol* 11:1305–1314. doi:10.1038/ncb1975
- Anisimov VN (2010) Metformin for aging and cancer prevention. *Aging (Albany NY)* 2:760–774

22. Kenyon CJ (2010) The genetics of ageing. *Nature* 464:504–512. doi:10.1038/nature08980
23. Martin GM, Oshima J (2000) Lessons from human progeroid syndromes. *Nature* 408:263–266. doi:10.1038/35041705
24. Kapahi P (2010) Protein synthesis and the antagonistic pleiotropy hypothesis of aging. *Adv Exp Med Biol* 694:30–37
25. Hayflick L (1965) The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 37:614–636
26. Schneider EL (1979) Aging and cultured human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 73:15–18
27. Röhme D (1981) Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78:5009–5013
28. Kipling D, Davis T, Ostler EL, Faragher RG (2004) What can progeroid syndromes tell us about human aging? *Science* 305:1426–1431. doi:10.1126/science.1102587
29. Toussaint O, Royer V, Salmon M, Remacle J (2002) Stress-induced premature senescence and tissue ageing. *Biochem Pharmacol* 64:1007–1009
30. Erusalimsky JD, Kurz DJ (2005) Cellular senescence in vivo: its relevance in ageing and cardiovascular disease. *Exp Gerontol* 40:634–642. doi:10.1016/j.exger.2005.04.010
31. Campisi J (2005) Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 120:513–522. doi:10.1016/j.cell.2005.02.003
32. Baker DJ, Wijshake T, Tchikonia T et al (2011) Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 479:232–236. doi:10.1038/nature10600
33. Arnold CR, Wolf J, Brunner S et al (2011) Gain and loss of T cell subsets in old age—age-related reshaping of the T cell repertoire. *J Clin Immunol* 31:137–146. doi:10.1007/s10875-010-9499-x

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Was versteht man unter chronologischem Alter?

- ☐ Die Zeitspanne seit der Geburt
- ☐ Die Zeitspanne seit der Pubertät
- ☐ Einbußen von Körperfunktionen im Laufe des Lebens
- ☐ Die theoretische Lebenserwartung
- ☐ Die jährliche Zunahme des Sterberisikos

? Was versteht man unter biologischer Alterung?

- ☐ Die Zeitspanne seit der Geburt
- ☐ Die Zunahme der theoretischen Lebenserwartung durch verbesserte Lebensbedingungen
- ☐ Die allgemeine Verschlechterung der Körperfunktionen, die zu einem progressiv steigenden Sterberisiko führt
- ☐ Die progressive Erhöhung des Sterberisikos durch Umweltbedingungen
- ☐ Die mittlere Lebenserwartung einer Population

? Welches Tier zeigt keine biologische Alterung?

- ☐ Hummer
- ☐ Elefant
- ☐ Eidechse
- ☐ Maus
- ☐ Nacktmull

? Womit beschäftigt sich die Biogerontologie?

- ☐ Verlängerung der biologischen maximalen Lebensspanne
- ☐ Heilung von älteren Menschen
- ☐ Untersuchung des biologischen Alterns
- ☐ Ausbildung von geriatrischen Pflegekräften
- ☐ Heilung progeroider Syndrome

? Ein älterer Patient erzählt begeistert, dass er im Fernsehen gehört hat, dass eine drastische Verminderung der Nahrungsaufnahme den Alterungsprozess verlangsamen kann. Was raten Sie ihm?

- ☐ Die tägliche Nahrungszufuhr auf etwa 1500 kcal/Tag zu reduzieren, aber auf eine hohe Zufuhr von essenziellen Aminosäuren zu achten.
- ☐ Metformin einzunehmen, da es den Effekt der reduzierten Nahrungsaufnahme imitieren kann und schon ausreichend an Menschen getestet wurde.
- ☐ Die Nahrungsaufnahme nicht drastisch zu reduzieren, um ggf. Immunschwäche zu vermeiden.
- ☐ Die Aufnahme von Kohlenhydraten nach Möglichkeit stark zu reduzieren.
- ☐ Die tägliche Nahrungszufuhr auf etwa 1000 kcal/Tag zu reduzieren.

? Die verminderte Aufnahme welcher Aminosäure verlängert im Tiermodell die Lebens- und Gesundheitsspanne?

- ☐ Glutamin
- ☐ Methionin
- ☐ Prolin
- ☐ Cystin
- ☐ Phenylalanin

? Warum ist Rapamycin *nicht* für die präventive Verabreichung an Patienten zur Verminderung altersassoziierter Erkrankungen empfehlenswert?

- ☐ Weil es immunsuppressiv wirkt.
- ☐ Weil es durch Eiweißverbrauch zu Sarkopenie führt.
- ☐ Weil seine Bioverfügbarkeit zu gering ist.
- ☐ Weil es Entzündungen in Hals und Rachen auslöst.

- ☐ Weil es in ausreichender Menge in Grapefruits enthalten ist; daher ist die Aufnahme über die Nahrung einfacher.

? Welche der folgenden Krankheiten zählt zu den progeroiden Syndromen?

- ☐ Gilles-de-la-Tourette-Syndrom
- ☐ Williams-Beuren-Syndrom
- ☐ Atherosklerose
- ☐ Katarakt
- ☐ Werner-Syndrom

? Wodurch kann zelluläre Seneszenz ausgelöst werden?

- ☐ Mangel an Nährstoffen
- ☐ Kontakt mit Stammzellen
- ☐ Zu wenige Zellteilungen
- ☐ Verkürzung der Telomere
- ☐ Programmierter Zelltod (Apoptose)

? Warum können seneszente Zellen negative Einflüsse auf den Gesamtorganismus ausüben?

- ☐ Programmierter Zelltod (Apoptose)
- ☐ Ausschüttung proinflammatorischer Faktoren (auch ins Blut)
- ☐ Kalzifizierung des umliegenden Gewebes
- ☐ Unkontrollierte Zellteilungen
- ☐ Immunsuppressive Eigenschaften

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar.

Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei